

Behandeling van AQP4-IgG positieve NMOSD patiënten

dr. B. Wokke, dr. J. Smolders, afdeling neurologie Erasmus MC

dr. B. van Oosten, afdeling neurologie Amsterdam UMC, locatie VUmc

Achtergrond protocol

Het doel van dit protocol is de huidig beschikbare medicamenteuze therapieën voor Aquaporine-4 (AQP4)-IgG positieve patiënten te bespreken. Deze patiënten vallen binnen de diagnose neuromyelitis optica spectrum ziekte (NMOSD), waar ook patiënten met een passend klinisch beeld maar geen antistoffen binnen vallen en in het verleden patiënten met MOG-IgG antistoffen (huidig MOG-geassocieerde ziekte). Gezien het heterogene karakter van deze groep als geheel en de zeer beperkte aantallen van deze patiënten binnen de beschreven klinische studies ligt de focus voor dit behandel protocol enkel op de patiënten met AQP4-IgG antistoffen. Dit protocol zal worden gebruikt als handvat door de indicatie commissie voor behandeling van AQP4-IgG positieve patiënten, bestaande uit dr. B. Wokke, dr. J. Smolders (neurologen Erasmus MC, expertise centrum NMOSD) en dr. B. van Oosten (neuroloog Amsterdam UMC, locatie VUmc, MS centrum Amsterdam). Het doel is minimaal elke 2 jaar te evalueren of het huidige protocol adequaat is op basis van de dan beschikbare eigen kennis en nieuwe inzichten binnen de wetenschap.

Achtergrond AQP4-IgG positieve NMOSD

AQP4-IgG positieve neuromyelitis optica is een antistof geassocieerde inflammatoire, demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel. De incidentie in Nederland is ongeveer 0.09 per 100.000 en de prevalentie bij Kaukasische patiënten is rond de 1 per 100.000^{1,2}. Patiënten presenteren vaak rond het 40^e levensjaar, vaker vrouwen dan mannen (ratio 9:1).

Voorkeurslokalisatie voor ziekteactiviteit zijn de oogzenuw (neuritis optica), het ruggenmerg (myelitis) en een specifiek gebied in de hersenstam (area postrema). Door ontstekingsactiviteit in deze gebieden ontstaat er vaak ernstige uitval met functieverlies zoals blindheid en/of ernstige verlamming^{3,4}. De aanvallen geven vaak ernstige restschade en maar ongeveer 1/3 van de patiënten herstelt volledig van een aanval^{5,6}. Bij het grootste deel van de patiënten met AQP4-IgG positieve NMOSD (~ 85%) is er sprake van recidiverende ziekte³. Bij patiënten die niet preventief worden behandeld om ziekterecidieven te voorkomen is binnen 5 jaar na de eerste aanval meer dan de helft van de patiënten blind in een of beide ogen en/of afhankelijk van hulpmiddelen om te kunnen mobiliseren³.

De precieze pathofysiologie van AQP4-IgG positieve NMOSD is vooralsnog niet volledig begrepen. AQP-4 is een waterkanaal-eiwit wat voornamelijk te vinden is op astrocyten in het centrale zenuwstelsel. IgG antilichamen tegen AQP-4 kunnen de complementcascade activeren wat resulteert in inflammatie en bijdraagt aan astrocytaire schade en secundair schade aan oligodendrocyten, uiteindelijk resulteert dit in demyelinisatie en axonale schade^{7,8}.

Achtergrond huidige onderhoudsbehandelingen

De behandeling van AQP4-IgG positieve NMOSD bestaat uit 2 pijlers. Enerzijds de aanvalsbehandeling waarbij aanvallen worden behandeld met intraveneus methylprednison en soms aanvullend met plasmaferese. Het is essentieel patiënten zo snel mogelijk te behandelen om restschade te beperken. Anderzijds is het, gezien het hoge recidief risico en kans op restschade na een aanval, noodzakelijk aanvallen te voorkomen. Hiervoor worden patiënten behandeld met immunotherapie. Vooralsnog zijn

er geen handvatten om te identificeren of er patiënten zijn die geen recidiverende ziekte zullen ontwikkelen en ook niet of er patiënten zijn waarbij de behandeling na enkele jaren geen ziekte activiteit onder behandeling de behandeling gestaakt zou kunnen worden⁹. Er is daardoor een langdurige behandelindicatie voor vrijwel alle patiënten.

Patiënten met AQP4-IgG positieve NMOSD worden in Nederland momenteel in het algemeen behandeld met azathioprine, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur of rituximab^{10,11}. Deze middelen zijn niet of beperkt onderzocht in placebo-gecontroleerde studies voor deze indicatie. Echter er is vrij uitgebreide literatuur waarin de effectiviteit en veiligheid van deze middelen is beschreven of de middelen onderling vergeleken zijn¹²⁻²⁰. Beperkende factoren in de vergelijking van deze studies zijn dat de opzet variabel is en voornamelijk retrospectief. Ook de patiëntengroepen zijn variabel, waarbij het voornaamste deel van de geïnccludeerde patiënten bestaat uit AQP4-IgG positieve NMOSD patiënten, maar soms ook patiënten met geen of andere antistoffen. Ook de duur van follow up is variabel. Van alle bovengenoemde middelen is beschreven dat gebruik resulteert in een verlaging van de jaarlijkse 'relapse rate' (aantal terugvallen per jaar), een aanzienlijk deel van de patiënten aanvalsvrij worden en er een afname van beperking door NMOSD is. Hieronder een korte bespreking per middel.

Mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur

Mycofenolaat mofetil en mycofenolzuur (MMF) geven selectieve remming van het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase dat een belangrijke rol speelt in de de novo-synthese van guanosidenucleotiden. Dit inhibeert de proliferatie van T- en B-cel lymfocyten. Behandeling bestaat uit 2 dagelijkse tabletten. De meest voorkomende bijwerkingen zijn infecties (bovenste luchtweg en urineweg), gastro-intestinale bijwerkingen en beenmergdepressie. Er zijn meerdere (retrospectieve) case-series waarin het gebruik van MMF in NMOSD patiënten wordt beschreven. In een recente meta-analyse wordt beschreven dat MMF gebruik voor 13-95 maanden een jaarlijkse relapse rate (*Annualized Relapse Rate*, ARR) reductie geeft van 1.13 (95% CI 0.60-1.65) in vergelijking met de ARR voor start van behandeling. Zo'n 55-60% van de patiënten wordt beschreven als aanvalsvrij (range 27-80%)¹². Ook is een beperkte reductie in de '*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)' beschreven bij gebruik van MMF²¹.

Azathioprine

Azathioprine (AZA) is een purine-antagonist en interfereert met DNA synthese en inhibitie van lymfocyten differentiatie met antiproliferatieve en immunosuppressieve effecten. Behandeling bestaat uit 1-2 dagelijks tabletten. Belangrijke bijwerkingen zijn leverenzym afwijkingen (vaker bij patiënten met een TPMT mutatie, wat een dosiscorrectie behoeft), algehele malaise, beenmergdepressie en een verhoogd risico op maligniteiten, in het bijzonder van de huid. In een meta-analyse uit 2019 wordt beschreven dat AZA een verlaging van de ARR tegenover de ARR voor gebruik van AZA geeft en dat er een trend is voor stabilisatie of verbetering van de EDSS. Bij vergelijking met MMF in deze patiënten groep lijken de resultaten redelijk vergelijkbaar (59% voor MMF vs 53% voor AZA aanvalsvrij). Maar in vergelijking met rituximab is de reductie in ARR, risico op relapsen en verbetering van de EDSS groter in de rituximabgroep^{12, 18, 22}.

Rituximab (RTX)

Rituximab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam welke het CD20-antigeen op B-lymfocyten '*target*'. Behandeling is middels infusie, initieel inductie met 2 cycli waarna 6 maandelijks infusie.

Belangrijkste bijwerkingen zijn infusie reacties en (potentieel ernstige) infecties, soms bij bijkomende IgG-hypogammaglobulinemie en beenmergdepressie. In een meta-analyse uit 2019 wordt een ARR reductie van 1.56 beschreven en reductie in EDSS²³. Een recente kleine gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toonde na 72 weken geen relapsen in een groep van 19 AQP-4-IgG positieve NMOSD patiënten op rituximab tegenover 7 relapsen in de placebogroep (in beide groepen was er sprake van bijkomend gebruik van prednison in afbouwschema), zonder verschil in EDSS verandering²⁴.

Achtergrond nieuwe onderhoudsbehandelingen

In 2019 en 2020 zijn er 4 verschillende middelen gepubliceerd waarvan is aangetoond dat ze effectief zijn in de reductie van de 'relapse rate' in (alleen) AQP4-IgG positieve NMOSD patiënten. Drie van de 4 middelen zijn onderzocht in dubbelblind, placebogecontroleerde studies waarbij in een deel van de studies patiënten naast het onderzochte middel een bijkomende andere vorm van onderhoudstherapie gebruikten. Hieronder een kort overzicht per middel.

Eculizumab

Eculizumab is een gehumaniseerd monoclaal antilichaam welke inhibitie van de terminale complement eiwit C5 geeft en splitsing van C5a (pro-inflammatoire) en C5b (coördinerend in de formatie van 'membrane attack complexen') voorkomt^{25, 26}. Behandeling is middels 2-wekelijkse infusie. De belangrijkste bijwerkingen zijn (luchtweg) infecties, hoofdpijn, leukopenie en anemie. In een dubbelblind gerandomiseerde fase III studie werden 143 AQP4-IgG positieve NMOSD met zeer actieve ziekte (2 aanvallen in laatste jaar voor inclusie of 3 aanvallen in laatste 2 jaar) geïncubeerd. In de studie zat 76% van de patiënten op andere immuuntherapie gedurende de studie (steroïden, azathioprine met of zonder steroïden, mycofenolaat met of zonder steroïden, andere immuuntherapie) en werd als 'ad on' eculizumab of placebo toegevoegd. Er werd een relapse rate reductie van 94% gezien in de eculizumab groep ten opzichte van de placebo groep²⁵.

Satralizumab

Satralizumab is een interleukine 6 (IL-6) inhiberend gehumaniseerd monoclaal antilichaam. IL-6 is een cytokine welke onder andere een regulerende functie heeft in acute en chronische inflammatie en hematopoëse. Er wordt gedacht dat IL-6 via diverse mechanismen ziekte activiteit in NMOSD kan promoten en derhalve dat IL-6 inhibitie kan bijdragen aan betere controle van de ziekte²⁷. Toediening is, na inductie, door subcutane injectie elke 4 weken. Belangrijkste bijwerkingen zijn injectiereacties en (luchtweg) infecties. Twee dubbelblind gerandomiseerde fase III studies is in NMOSD patiënten (zowel AQP4-IgG positief als MOG-IgG positief of antistof negatief) hebben aangetoond dat satralizumab succesvol kan bijdragen aan het reduceren van relapsen in NMOSD. In de ene studie is satralizumab of placebo gegeven als 'ad on' op een bestaande behandeling (azathioprine, mycofenolaat of steroïden) bij patiënten met actieve ziekte (2 relapsen in 2 jaar voor deelname aan de studie waarvan minimaal 1 binnen 12 maanden voor deelname). Bij een groep van 83 patiënten werd een relapse rate reductie van 62% werd gezien²⁸. In de andere studie werd in een groep van 95 NMOSD patiënten met actieve ziekte (1 relapse in 12 maanden voor deelname aan de studie) werd een relapse rate reductie van 74% gezien in de AQP4-IgG positieve subgroep die werd behandeld met satralizumab tegenover placebo²⁹.

Tocilizumab

Tocilizumab is een IL-6 inhiberend gehumaniseerd monoclaal antilichaam. Behandeling is middels maandelijks infusie. Belangrijkste bijwerkingen zijn infusie reacties, infecties, leverenzymafwijkingen,

leukopenie, neutropenie en hoofdpijn. In twee kleine retrospectieve observationele studies is beschreven dat tocilizumab een reductie geeft van de jaarlijkse relapse rate bij patiënten met eerdere actieve ziekte op verschillende vormen van onderhoudstherapie en werd er een verbetering van de EDSS gezien^{30,31}. Bij een ongeblindeerde gerandomiseerde trial met tocilizumab en azathioprine werd na 48 weken 92% van de patiënten aanvalsvrij in de tocilizumab groep tegenover 67% in de azathioprine groep³².

Inebilizumab

Inebilizumab is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam tegen CD19, een specifiek oppervlakte-antigeen op differentiërende B cel subtypen zoals AQP4-IgG producerende plasmablasten. Behandeling is, na inductie, door 6-maandelijke infusie. Belangrijkste bijwerkingen zijn infusiereacties en infecties, deels geassocieerd met medicatie geïnduceerde IgG-hypogammaglobulinemie. Een gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde studie met 230 actieve NMOSD patiënten (2 aanvallen in laatste 2 jaar voor screening of 1 aanval in laatste jaar voor screening, zowel AQP4-IgG positief als MOG-IgG positief of antistof negatief) toonde een relapse reductie van 73% in de inebilizumab groep tegenover placebo en in de AQP4-IgG positieve subgroep een reductie van 77% en tevens was er een verbetering in EDSS in de inebilizumab groep³³.

Overwegingen in de keuze van de behandeling

Bij de keuze van de behandeling worden verschillende overwegingen meegenomen; onder andere de ernst van het neurologisch (rest) beeld, eventuele (toekomstige) zwangerschapswens, voorgeschiedenis en voorkeur van de patiënt. Echter ervaring met de middelen en wijze van toediening zijn in deze ook relevant, evenals de overwegingen van de kosten van de behandeling (zie tabel 1). Daarnaast is er voornamelijk vrijwel geen data over of, en zo ja bij welke groep patiënten met AQP4-IgG positieve NMOSD patiënten de behandeling veilig gestaakt kan worden⁹. Dit betekent dat patiënten effectief jarenlang behandeld worden met immunosuppressieve therapie en ook de potentiële lange termijn effecten van dergelijke behandelingen moeten worden meegewogen.

Switch van behandeling wordt overwogen bij aanhoudende bijwerkingen en patiënten met recidiverende ziekte-activiteit onder een bepaalde therapie.

Op basis van de beschikbare gegevens ten aanzien van effectiviteit, veiligheid, ervaring, gebruikswijze en kosten is ons advies te starten met een van de huidige (ten tijde van schrijven van dit protocol) beschikbare behandelingen (azathioprine, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur of rituximab). Bij patiënten die aangetoond falen op rituximab (evidente achteruitgang van de EDSS bij neurologisch onderzoek ondersteund, indien twijfel over reële nieuwe ziekteactiviteit of milde kliniek, met objectiveerbare nieuwe laesies bij MRI onderzoek danwel objectiveerbare nieuwe afwijkingen bij oogheelkundig onderzoek middels visual evoked potentials (VEP) en/of optical coherence tomography (OCT) of bij patiënten met persisterende, onoverkomelijke bijwerkingen op alle bovengenoemde therapieën moet er mogelijkheid zijn te switchen naar een van de nieuwe therapieën. Tevens zou het op indicatie van de indicatiecommissie, onder specifieke omstandigheden mogelijk moeten zijn patiënten die niet voldoen aan bovenstaande beargumenteerd te kunnen starten op een van de nieuwe therapieën (bijvoorbeeld patiënten met een ernstige aanval van ziekte activiteit ten gevolge van de NMOSD en tevens COVID-19 pneumonie waarvoor IC opname geïndiceerd is).

De beoordeling van of een dergelijke switch geïndiceerd is dient te gebeuren in consensus door

minimaal 2 neurologen uit de indicatie commissie, in samenspraak met de behandelend neuroloog indien deze niet een van de neurologen uit de indicatie commissie is. Bij gebruik van een van de nieuwe geneesmiddelen dient de indicatie commissie tevens betrokken te zijn bij jaarlijkse evaluatie van de therapie en bij de overweging de therapie voort te zetten dan wel te staken/switchen. Voor zowel het starten als staken dienen de gegevens uit tabel 2 meegewogen te worden. Gegevens van de behandeling ten aanzien van effectiviteit en veiligheid zullen worden bijgehouden in een register wat zal worden beheerd vanuit het Erasmus MC.

Tabel 1. Jaarlijkse kosten behandeling*
Azathioprine (2dd75 mg) ongeveer 350 euro (op basis van farmacotherapeutisch kompas)
Mycofenolaat mofetil (2dd1000mg)/Mycofenolzuur (2dd720mg) ongeveer 3.200 euro (op basis van farmacotherapeutisch kompas)
Rituximab (Mabthera/Truxima) (1 ^e jaar 2 infusies van 1000mg, daarop volgend 6 maandelijks 1 infusie 1000mg) ongeveer 9.200 euro, daarna 4.600 euro (op basis van farmacotherapeutisch kompas) *
Eculizumab ongeveer 430.000 euro (gegevens via farmaceut) *
Satralizumab onbekend
Tocilizumab (bij maximale dosis, dosis afhankelijk van gewicht) ongeveer 18.200 euro per jaar (op basis van farmacotherapeutisch kompas) *
Inebilizumab onbekend*
* van enkel het middel, eventuele dagopname voor toediening niet meegenomen

Tabel 2. Criteria waaraan voldaan dient te worden voor start nieuwe** therapieën
<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met zekere diagnose van NMOSD (op basis van klinisch beeld en positieve AQP4-IgG antistoffen) <i>met</i> • Een doorgemaakte geobjectiveerde klinische relapse met verandering in EDSS <i>of</i> indien milde kliniek of twijfel radiologisch of met oogheelkundig onderzoek bevestigd <i>en</i> • Adequaat gedoseerde therapie bij goede therapietrouw, waarbij minimaal rituximab gegeven moet zijn in adequate dosis en voor een adequate duur <i>of</i> • Invaliderende bijwerkingen op de 3 meest voorgeschreven therapievormen (dus azathioprine, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur en rituximab allen geprobeerd) of contra-indicaties voor deze geneesmiddelen <i>of</i> • Zwaarwegende argumenten om van bovenstaande af te wijken bij uitzonderlijke omstandigheden naar het oordeel van de indicatiecommissie • Geen leeftijdscriterium
Criteria wanneer er niet gestart dient te worden
<ul style="list-style-type: none"> • NMOSD patiënten welke stabiel zijn op hun huidige therapie (klinisch en qua bijwerkingen) • Actieve zwangerschapswens
Criteria wanneer een nieuwe** therapieën gestopt dienen te worden
<ul style="list-style-type: none"> • Persisterende klinisch ziekte activiteit ondanks optimale behandeling voor een periode van minimaal 3-6 maanden • Indicatie tot gelijktijdig gebruik met andere onderhoudstherapie (inclusief plasmaferese) voor NMOSD, tenzij specifiek geïndiceerd door indicatiecommissie • Bij ernstige bijwerkingen/complicaties van de behandeling staken dan wel onderbreken

- Actieve zwangerschapswens
- Persisterende therapie ontrouw

** Onder nieuwe therapieën vallen: eculizumab, inebilizumab, satralizumab en tocilizumab

Referenties

1. Danielle van Pelt E, Wong YYM, Ketelslegers IA, Siepman DA, Hamann D, Hintzen RQ. Incidence of AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders in the Netherlands: About one in a million. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Jan-Dec;2:2055217315625652.
2. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805-15.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.
5. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016 Feb;22(2):185-92.
6. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16.
7. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. 2014 May;176(2):149-64.
8. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 22;15(1):294.
9. Wingerchuk DM. Disease-modifying therapies should be stopped in NMOSD patients in remission - Commentary. *Mult Scler*. 2019 Aug;25(9):1220-2.
10. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1-16.
11. Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 May;31(3):250-5.
12. Chen H, Qiu W, Zhang Q, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2017 Jan;24(1):219-26.
13. Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2019 Nov 14.
14. Etemadifar M, Salari M, Mirmosayyeb O, et al. Efficacy and safety of rituximab in neuromyelitis optica: Review of evidence. *J Res Med Sci*. 2017;22:18.
15. Huang Q, Wang YG, Shu YQ, et al. [Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in treating neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter, prospective, self-control study in Guangzhou City]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Jun 5;98(21):1664-8.
16. Huang W, Wang L, Zhang B, Zhou L, Zhang T, Quan C. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:246-52.
17. Huh SY, Kim SH, Hyun JW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2014 Nov;71(11):1372-8.
18. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:22-32.
19. Yang Y, Wang CJ, Wang BJ, Zeng ZL, Guo SG. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15;385:192-7.

20. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Nov 1;73(11):1342-8.
21. Songwisit S, Kosiyakul P, Jitprapaikulsan J, Prayoonwiwat N, Ungprasert P, Siritho S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Oct 7;10(1):16727.
22. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):2003-9.
23. Gao F, Chai B, Gu C, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019 Mar 6;19(1):36.
24. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):298-306.
25. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-25.
26. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):554-62.
27. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Sep 3;7(5).
28. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2114-24.
29. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):402-12.
30. Ringelstein M, Azyzenberg I, Harmel J, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015 Jul;72(7):756-63.
31. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology.* 2014 Apr 15;82(15):1302-6.
32. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):391-401.
33. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-63.